

УДК 618.177-089.888.11

РЕАЛИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Сохадзе Х.С., ²Сабуров А.В., ¹Гаврилова Н.П.

¹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, e-mail: nina-tatarova@yandex.ru;

²Клиника репродукции человека, ООО «ИнАлМед», Санкт-Петербург, e-mail: saburov.av@gm

Цель исследования: прогнозирование и профилактика репродуктивных нарушений у женщин с гиперпролактинемическими состояниями и дисфункцией щитовидной железы. Терапия данной патологии направлена на восстановление нарушенных гонадных функций и фертильности у женщин. Материалы и методы: Проведено лечение 131 женщины репродуктивного возраста, страдающий бесплодием эндокринного генеза, у 28 женщин выявлена гиперпролактинемия без признаков нарушения функции щитовидной железы, у 103 женщин – гиперпролактинемия и субклинический гипотиреоз. Результаты: у женщин с гиперпролактинемическим состоянием снижен фолликулярный резерв. Среди нарушений менструальной функции преобладают аменорея и недостаточность лютеиновой фазы при сохраненном менструальном цикле. Заключение: нормализация уровня пролактина создает благоприятный фон для реализации вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с данной патологией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, гипотиреоз, бесплодие, ВРТ

IMPLEMENTATION OF THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAM IN WOMEN WITH HYPERPROLACTINEMIA AND THYROID DYSFUNCTIONS

¹Sokhadze K.S., ²Saburov A.V., ¹Gavrilova N.P.

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, e-mail: nina-tatarova@yandex.ru;

²Human Reproduction Clinic «InAlMed», St. Petersburg, e-mail: saburov.av@gm

Research objective: prediction and prevention of reproductive disorders in women with hyperprolactinemia status and thyroid dysfunction. Treatment of this disease is aimed at restoring the disturbed gonadal function and fertility in women. Materials and methods: The patient was treated 131 women of reproductive age suffer from infertility endocrine genesis, in 28 women was revealed hyperprolactinemia without signs of thyroid dysfunction, in 103 women – hyperprolactinemia and subclinical hypothyroidism. Results: in women with hyperprolactinemia status reduced follicular reserve. Among the menstrual dysfunction dominated amenorrhea and luteal phase defect at the retained menstrual cycle. Conclusion: the Normalization of prolactin levels creates a favorable environment for the implementation of Assisted Reproductive Technologies in patients with this pathology.

Keywords: hyperprolactinemia, hypothyroidism, infertility, ART

Гиперпролактинемия является биохимическим маркером гипоталамо-гипофизарной дисфункции. В общей популяции распространенность этого состояния составляет около 0,5% у женщин. Частота значительно возрастает до 20–30% у женщин с репродуктивными нарушениями: нарушением менструального цикла, галактореей, бесплодием и невынашиванием беременности.

Синдром гиперпролактинемии – это сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла, синдромом поликистозных яичников, метаболическими и психоэмоциональными нарушениями, галактореей у женщин, снижением либидо и потенции, бесплодием у мужчин.

Данный синдром у женщин и мужчин также носит название гиперпролактинемического гипогонадизма, а у женщин – син-

дрома персистирующей галактореи-аме-нореи. Необходимым условием развития галактореи служит повышенный уровень пролактина на фоне достаточного содержания эстрогенов в крови. Однако сопутствующий гипогонадизм, обуславливающий недостаточность эстрогенов, приводит к парадоксальному прекращению галактореи [2].

Гиперпролактинемия диагностируется у 15–20% женщин с вторичной аменореей или олигоменореей; примерно у 30% из них отмечаются галакторея или бесплодие и у 70% – сочетание галактореи и бесплодия.

Возможными механизмами репродуктивной дисфункции у женщин при гиперпролактинемии являются: ингибирование пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению частоты импульсов ЛГ; блокада рецепторов ЛГ в яичниках; угнетение стимулирующего влияния эстрогенов

на секрецию гонадотропинов; ингибирование ФСГ-зависимой овариальной ароматазы, что приводит к снижению продукции эстрогенов; ингибирование синтеза прогестерона в клетках гранулы [1].

Повышенные уровни пролактина выявляются у пациентов с первичным гипотиреозом почти в 40% случаев. Эти нарушения обычно нормализуются соответствующей заместительной терапией тиреоидными гормонами. В настоящее время считается, что снижение уровня тиреоидных гормонов в крови приводит к увеличению чувствительности пролактотрофов к тиролиберину и соответственно к гиперпролактинемии. Возможными механизмами гиперпролактинемии при первичном гипотиреозе являются снижение высвобождения гипоталамического дофамина (ДА) и чувствительности, а возможно, и количества рецепторов к ДА на лактотрофах [7].

Гиперпролактинемия отмечается у 30–60% больных с синдромом поликистозных яичников и, вероятнее всего, обусловлена гиперпродукцией эстрогенов. Нередко умеренная гиперпролактинемия встречается при наружном генитальном эндометриозе, кистах яичников, миомах матки, хроническом сальпингоофорите и спящем процессе в малом тазу [3].

Помимо нарушения половой и репродуктивной функций у нелеченых женщин с гиперпролактинемией прогрессивно уменьшается костная масса и развивается остеопороз [8].

У около 40–60% пациентов с гиперпролактинемией отмечается различной степени ожирение, нередко сопровождающееся инсулинорезистентностью [12].

Эмоционально-личностные расстройства, как правило, склонность к депрессии, нарушение сна отмечается у около 20–30% больных. Жалобы неспецифического характера – повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации наблюдаются у 15–25% пациентов [6].

Таким образом, пролактин – полифункциональный гормон. Лечение гиперпролактинемии направлено, прежде всего, на восстановление нарушенных гонадных функций и фертильности у женщин.

Цель исследования – прогнозирование и профилактика репродуктивных нарушений у женщин с гиперпролактинемическими состояниями и дисфункцией щитовидной железы.

Материалы и методы исследования

Было проведено нерандомизированное неплацебо-контролируемое проспективное сравнительное клиническое исследование с участием 130 женщины

репродуктивного возраста, страдающей бесплодием эндокринного генеза и полностью исключённым мужским фактором бесплодия – у 28 женщин выявлена гиперпролактинемия без признаков нарушения функции щитовидной железы, у 102 женщин – гиперпролактинемия в сочетании с гипотиреозом.

Из всех исследуемых первичным бесплодием страдали 75 пациенток, вторичным – 55 женщин.

Нарушения цикла проявлялись в форме первичной аменореи у 15, вторичной аменореи у 47, олигоопсоменореи – у 31 женщины.

Галакторея различной степени наблюдалась у 35 пациенток. Менструальный цикл 38 женщин был сохранён.

Контрольную группу составили 50 женщин репродуктивного возраста с бесплодием трубно-перитонеального генеза, исключённой в процессе обследования гормональной патологией репродуктивной системы и нормальной функцией щитовидной железы.

Обследование пациенток проводилось с изучением анамнеза, общепринятых клинических и специальных методов гинекологического исследования в программе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению и переносу эмбрионов в полость матки.

Всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза и мониторинг фолликулогенеза, анализ уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), прогестерона, пролактина (ПРЛ) и эстрадиола (E_2), андрогенов (св. тестостерона, 17-ОН).

Трубный фактор бесплодия исключался с помощью гистеросальпингографии и/или диагностической лапароскопии, а при необходимости – операционной, мужское бесплодие – анализом спермограммы.

При выявлении высокого уровня пролактина в сыворотке крови (> 1000 МЕ/л) для дифференцировки диагноза проводились рентгенографическое исследование и/или магнитно-резонансная томография турецкого седла и костей черепа.

Для выяснения спонтанных или связанных со стрессом колебаний уровня пролактина трижды определили в объединенных порциях крови.

Исходный уровень пролактина в сыворотке крови в какой-то степени может говорить врачу о причине гиперпролактинемии: при уровне, превышающем 200 нг/мл (4000 мЕд/л), в гипофизе обычно диагностируется макроаденома гипофиза; при уровне ПРЛ менее 200 нг/мл (4000 мЕд/л) наиболее вероятные диагнозы – микроаденома гипофиза.

В тех случаях, когда нарушается поступление дофамина к лактотрофам вследствие, например, такой гипоталамической патологии, как краниофарингиома, уровень ПРЛ в сыворотке составляет обычно 26–85 нг/мл (500–1600 мЕд/л). Подобная же степень умеренной гиперпролактинемии обнаруживается при гипотиреозе или в тех случаях, когда повышение уровня пролактина обусловлено приемом лекарственных средств или заболеваниями органов малого таза [9].

Во всех случаях проводили исследование по фракциям пролактина. Оценка макропролактина проводилась у пациентов с бессимптомной гиперпролактинемией.

Оценка функционального состояния щитовидной железы и гипофиза проводилась на основании анализа жалоб, данных анамнеза, клинической симптоматики, лабораторных исследований: содержания в сыворотке крови тиреотропного гормона (ТТГ); трийодтиронина (T_3 св); уровень общего тироксина (T_4) и свободного тироксина (T_4 св).

При выявлении патологических изменений со стороны тиреоидных и тиреотропных гормонов проводилось дополнительное ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение аутоантител к тиреоглобулину.

Лечение гипотиреоза осуществлялось препаратом *L*-тироксин. Стандартная замещающая доза колебалась в пределах 1,6–2,0 мкг/кг веса и определялась тяжестью течения гипотиреоза и показателями уровня гормонов крови.

Лечение гиперпролактинемии проводилось препаратами агонистами дофаминовых рецепторов производными алкалоида спорыньи – эргокриптина – бромкриптин и каберголином.

Схема приема с целью снижения побочных эффектов начиналась с ¼ табл. (0,625 мг) в сутки и постепенно увеличивалась в течение 5–10 дней до 1 табл. (2,5 мг) в сутки и далее при необходимости постепенно повышалась до нормализации уровня пролактина в крови с переходом на поддерживающую терапию.

После проведенного обследования, лечения и исключения противопоказаний все пациентки включались в программу подготовки вспомогательных репродуктивных технологий.

В зависимости от показаний пациенткам проводилась: искусственная инсеминация спермой мужа; экстракорпоральное оплодотворение спермой мужа и перенос эмбрионов в полость матки.

При стимуляции суперовуляции использовался «короткий» протокол. Выбор «короткого» протокола обусловлен более физиологичным использованием овариального резерва яичников в программе ВРТ. Применялись схемы с использованием антагонистов и агонистов ЛГ-релизинг гормонов и стимуляторов овуляции (пурегон, гонал-ф). Подбор схем стимуляции овуляции проводился в каждом отдельном случае индивидуально, с учётом анамнеза заболевания, возраста пациентки и наличия противопоказаний.

Трансвагинальная пункция и перенос эмбрионов проводились с учётом реакции яичников на стимуляцию, количества полученных эмбрионов и «окна имплантации». В полость матки переносили не более 1–2 эмбрионов на стадии бластоцисты, т. е. на 5-й день от пункции фолликулов и оплодотворения ооцитов.

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики (использовалась программа Statistica 6.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение гормонального статуса 130 пациенток страдающих бесплодием, гиперпролактинемией и гипотиреозом, выявило 102 (78,6 ± 4,0%) пациентки с гиподисфункцией щитовидной железы: 86 (65,6 ± 5,1%) субклиническим гипотиреозом и 17 (13,0 ± 8,2%) – вторичным гипотиреозом.

Среди 86 обследованных женщин, страдающих гипотиреозом, клинические проявления выраженной недостаточности щитовидной железы (манифестный гипотиреоз) отмечены у 28 (27,2 ± 4,4%), легкая степень нарушений функции – у 32 (31,1 ± 8,2%),

скрытый гипотиреоз – у 26 (25,2 ± 8,5%) женщин.

Степень тяжести гипотиреоза определялась на основании показателей уровня и соотношения ТТГ, Т₃, Т₄ свободного (Т₄св).

Если при отсутствии или скудной, невыраженной симптоматике, нормальном содержании Т₃, общего и свободного Т₄ в сыворотке крови, базальный уровень ТТГ находился у верхней границы нормы (2,5–3,7 мМЕ/л), ставился диагноз субклинического гипотиреоза. Подобная картина указывает на снижение секреторного резерва щитовидной железы.

Диагноз легкой степени гипотиреоза определялся в случаях наличия у пациенток стёртой симптоматики, и повышения ТТГ в сыворотке крови выше 3,7 мМЕ/л. Это свидетельствует о более тяжёлой дисфункции щитовидной железы.

При этом уровень общего и свободного Т₄, уровень Т₃ могут оставаться нормальными или снижаться.

В случаях, когда уровень ТТГ в сыворотке крови оказывался на нижней границе нормы или ниже (1,9–0,9 мМЕ/л), проводилось исследование крови на аутоантитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе и рентгенограмма турецкого седла. В результате было выявлено 17 пациенток, страдающих вторичным гипотиреозом и аутоиммунным тиреоидитом.

Эта группа пациенток требовала дополнительного обследования и в программе прегравидарной подготовки.

Аутоиммунный тиреоидит и связанный с ним манифестный или субклинический гипотиреоз оказывают выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию. Так, у обследованных беременных женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, анамнестические репродуктивные потери при отсутствии коррекции функциональных нарушений щитовидной железы составили 57,3% беременностей, а у женщин с нормальной функцией щитовидной железы – лишь 2,2%.

В программе прегравидарной подготовки женщин при показателях: ТТГ ≥ 2,5 мМЕ/л, fT₄ ≤ 13,0 пмоль/л, АТ-ТПО > 30 мЕд/л необходимо назначить заместительную терапию *L*-тироксином в дозе (1,6–1,9) мкг/кг веса. Контроль показателей тиреоидного статуса на этапе планирования беременности необходимо проводить не реже 1 раза в 8 недель [5].

Прогностически благоприятными уровнями тиреоидных гормонов на этапе подготовки к ВРТ следует считать низко нормальные показатели ТТГ и высоко нормальные уровни свободного тироксина fT₄.

Анализ репродуктивной функции показал, что половое созревание в группе из 86 женщин с установленной первично-гипотиреоидной недостаточностью в основном наступало своевременно. Цикл не установился у 10 больных, наступление менархе у которых совпало с развитием гипотиреоза или диффузного нетоксического зоба.

Аутоиммунный тиреоидит и связанный с ним манифестный или субклинический гипотиреоз оказывают выраженное негативное воздействие на репродуктивную функцию. Так, у обследованных беременных женщин, страдающих аутоиммунным тиреоидитом, анамнестические репродуктивные потери при отсутствии коррекции функциональных нарушений щитовидной железы составили 57,3% беременностей, а у женщин с нормальной функцией щитовидной железы – лишь 2,2%.

Нельзя исключить, что высокая (22,9%) частота невынашивания беременности в анамнезе у части больных была проявлением начальных стадий гипотиреоза, его прогрессирование привело в дальнейшем к нарушению цикла и развитию бесплодия. Нарушения менструального цикла проявлялись в форме вторичной аменореи у 32 (37,2%), олигоопсоменореи – у 24 (27,9%). У 30 (34,9%) женщин, цикл был сохранён, однако по результатам определения половых гормонов в крови, у всех этих больных установлено наличие недостаточности лютеиновой фазы цикла или ановуляции.

Установлена прямая зависимость между тяжестью гипотиреоза и степенью нарушения менструальной функции. Указанная закономерность распространялась как на явные, так и на скрытые формы гипотиреоза. Данные определения уровня половых гормонов в крови выявили закономерные изменения деятельности яичников у всех обследованных женщин, лежащие в основе тиреоидного генеза.

Среди 86 больных ановуляция установлена у 56, ановуляторные циклы – у 7, недостаточность 2-й фазы цикла – 23 женщины. В группе больных с недостаточностью 2-й фазы цикла на фоне неизменной продукции эстрадиола (E_2) наблюдалось достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня прогестерона в крови во 2-ю фазу (до $6,07 \pm 0,74$ нг/мл) по сравнению с контрольными значениями ($10,87 \pm 1,49$ нг/мл) с запаздыванием максимума подъёма его в сроки расцвета жёлтого тела.

Содержание пролактина в сыворотке крови исследуемых женщин колебалось ($p < 0,01$) в пределах значений контрольной группы (от $9,76 \pm 2,43$ до $13,09 \pm 1,12$ нг/

мл). При сохранении нормального уровня тонической секреции ЛГ и ФСГ ($5,25 \pm 1,01$ и $2,89 \pm 0,35$ нг/мл; в контроле – $5,45 \pm 0,80$ и $2,66 \pm 0,56$ нг/мл, соответственно) установлено нарушение ритма их продукции, что проявлялось в запаздывании овуляторных пиков. Относительное снижение уровня ФСГ в 1-ю фазу цикла (соотношение в первую и вторую фазы – 1,1; в контроле – 1,6) свидетельствовало о нарушении процесса созревания фолликулов у этих больных.

Таким образом, бесплодие в этой группе обусловлено недостаточностью жёлтого тела, связанной с запаздыванием пика ЛГ и проявляющейся пониженной продукцией прогестерона.

У больных с ановуляторными циклами при нормальном базальном уровне ЛГ ($4,45 \pm 0,48$ нг/мл) и ФСГ ($2,64 \pm 0,28$ нг/мл) зарегистрировано появление хаотических пиков, что свидетельствовало о более глубоком нарушении ритмической секреции гонадотропинов, чем при недостаточности 2-й фазы. Уровень E_2 в крови носил монотонный характер, оставаясь в среднем на нижней границе нормальных колебаний ($62,02 \pm 5,35$ пг/мл). Можно полагать, что снижение продукции E_2 в данной группе определяет нарушение циклической секреции ЛГ и механизма овуляции. Отсутствие овуляции подтверждалось достоверно ($p < 0,001$) низким уровнем прогестерона во 2-ю половину цикла ($1,38 \pm 0,44$ нг/мл).

На основании анализа данных о содержании гонадотропинов и половых гормонов в крови больных с ановуляцией можно выделить 2 типа нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе при первичном гипотиреозе, тесно связанных с продукцией пролактина гипофизом:

1) гипергонадотропный, сопровождающийся высоким содержанием пролактина в крови и в ряде наблюдений протекающий по типу синдрома аменореи-лактореи;

2) гипогонадотропный, сочетающийся с неизменной секрецией пролактина. Уровень ЛГ, определённый у 56 пациенток с ановуляцией, оказался пониженным у 23 (от 3,4 до неопределяемых величин). Менее закономерным было снижение ФСГ – 16 больных (ниже 1,5 нг/мл). Низкие цифры обоих гонадотропинов отмечены у 12 женщин с аменореей. Гиперпролактинемия была обнаружена у 31 больной с ановуляцией и всегда сопровождалась сниженными или нормальными значениями ЛГ и ФСГ в крови. У 6 больных имелась патологическая лакторея. Характер изменения уровня E_2 и прогестерона в крови отражал тяжесть нарушения овариально-менструальной

функции. Уровень ЛГ и ФСГ указывали на поражение регуляторных механизмов деятельности яичников на гипоталамо-гипофизарном уровне, выявленная неоднородность изменений секреции гонадотропинов и пролактина в крови при данной патологии, по-видимому, обусловлена влиянием метаболических и регуляторных нарушений, свойственных гипотиреозу, на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. Особенность изменения соотношения продукции гонадотропинов и пролактина при первичном гипотиреозе позволяет предполагать прямое влияние недостатка тиреоидных гормонов при первично-центральной форме нарушения деятельности яичников на допамин-серотонинергический механизм гипоталамической регуляции секреции тропных гормонов гипофиза [10].

В группе из 17 женщин с вторичным гипотиреозом первичное бесплодие выявлено у 11 больных. Нарушения менструального цикла проявлялись в форме вторичной аменореи у 5, олигоопсоменореи – у 7 женщин. Менструальный цикл был сохранён у 5 больных.

Ановуляция наблюдалась у 8, ановуляторные циклы – у 4, недостаточность 2-й фазы цикла отмечена у 5 женщин. У больных с недостаточностью 2-й фазы при гормональном исследовании не выявлено изменения уровня тонической секреции ЛГ ($5,20 \pm 0,99$ нг/мл) и ФСГ ($2,19 \pm 0,38$ нг/мл). Более позднее наступление пика ЛГ имело место у 3 из 5 женщин данной группы. Снижение величины показателя отношения продукции ФСГ в 1-ю фазу цикла к его секреции во 2-ю фазу до 1,08 свидетельствовало в пользу неполноценного развития фолликула. Уровень E_2 не выходил за пределы физиологических колебаний нормального овуляторного цикла. Уровень прогестерона во 2-ю фазу ($4,77 \pm 1,26$ нг/мл) был достоверно ниже ($p < 0,01$), чем при нормальном менструальном цикле. Максимальный подъём уровня его (до 8,0 нг/мл) наступал позже (на 24–27-й день), подтверждая снижение активности жёлтого тела. У больных с ановуляторными циклами сохранялась нормальная базальная секреция ЛГ ($4,40 \pm 0,08$ нг/мл) и ФСГ ($1,95 \pm 0,48$ нг/мл) с элементами циклических нарушений. Продукция E_2 находилась на нижней границе нормальных колебаний ($60,45 \pm 4,69$ пг/мл). Отсутствие овуляции подтверждалось монотонно низким уровнем прогестерона в крови ($0,22 \pm 0,18$ нг/мл).

При измерении уровней гонадотропинов в крови 8 пациенток с ановуляцией

у 2-х из них значения обоих гормонов не выходили за пределы нормальных колебаний. Снижение секреции ЛГ (до 2,0 нг/мл) и ФСГ (до 0,05 нг/мл) выявлено у 1 больной с длительной аменореей, развившейся сразу же после менархе. Повышенные значения одного или обоих гормонов в крови имели 3 женщины. Уровень ЛГ данных больных варьировался от 9,0 до 100,0 нг/мл, ФСГ – от 4,9 до 8,0 нг/мл. Продукция E_2 составляла в среднем $39,79 \pm 8,26$ пг/мл, что достоверно ($p < 0,01$) ниже базального уровня секреции его в крови здоровых женщин ($99,97 \pm 18,00$ пг/мл). Содержание прогестерона оставалось монотонно низким ($0,43 \pm 0,08$ нг/мл). Уровень пролактина практически не отличался от показателей контрольной группы, составляя в среднем $10,86 \pm 1,95$ нг/мл.

Таким образом, у больных с бесплодием, сформировавшимся на фоне вторичного гипотиреоза, нарушения овариально-менструальной функции по клинко-лабораторным данным отличались разнообразием, что, по-видимому, связано не только с влиянием метаболических и регуляторных нарушений, обусловленных недостаточностью щитовидной железы на различные звенья гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, но и в значительной степени с сопутствующим поражением центральных механизмов регуляции деятельности яичников [4].

У 28 больных гиперпролактинемией диагноз устанавливался на основании клинко-лабораторных данных и инструментальных исследований.

На основании анализа репродуктивной функции было установлено, что в группе из 28 женщин, страдающих бесплодием и повышенным уровнем пролактина в крови, у 3 женщин нарушения цикла проявлялись в виде первичной аменореи. Вторичная аменорея выявлена у 12 пациенток. Олигоопсоменорея – у 8 больных. 5 женщин имели сохранённый менструальный цикл, однако на основании исследования уровня половых гормонов было установлено, что у них присутствует либо недостаточность второй фазы цикла (2 женщины), либо ановуляторный цикл (3 женщины). Галакторея различной степени наблюдалась у 21 женщины. Установлена прямая зависимость между уровнем пролактина в крови и степенью нарушения менструальной функции. Определение половых гормонов в крови выявило закономерные изменения деятельности яичников всех пациенток, лежащие в основе патологии гипофиза. Среди 28 женщин, страдающих гиперпролактинемией, ановуляция установлена у 16 больных.

Среди причин развития гиперпролактинемии у 28 женщин органическая гиперпролактинемия выявлена у 20 (53,6 ± 12,9%) пациенток. В её число входили: микроаденома гипофиза у 15 пациенток (53,6 ± 12,9%), синдром «пустого турецкого седла» у 4 (14,3 ± 17,5%) женщин и киста гипофиза диагностирована у 1-й больной (3,6 ± 18,6%). Функциональная гиперпролактинемия, обусловленная внутричерепной гипертензией, была обнаружена у 8 (28,6 ± 16,0%) пациенток.

В результате обследования гормональной функции женщин с гиперпролактинемией установлено, что у 15 из них при гиперпролактинемии обусловленной микроаденомой гипофиза, уровень пролактина был выше нормы и при этом колебался в пределах 137,23 ± 26,24 нг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (12,87 ± 3,24 нг/мл). Содержание в крови гонадотропинов было значительно снижено, ЛГ – 1,10 ± 0,67 нг/мл, ФСГ – 0,82 ± 0,29 нг/мл, что отражалось и на концентрации половых гормонов E_2 (21,80 ± 11,23 пмоль/л) и прогестерона (0,12 ± 0,09 нг/мл) ($p < 0,05$), содержание которых также было ниже нормальных значений контрольной группы.

У 4 женщин с синдромом «пустого турецкого седла» концентрация пролактина в крови составляла 182,34 ± 10,42 нг/мл, что влияло как на концентрацию гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ (2,43 ± 0,25 нг/мл и 1,56 ± 0,67 нг/мл соответственно) так и на содержание в крови E_2 (56,23 ± 5,92 пмоль/л) и прогестерона (0,45 ± 0,10 нг/мл), количество которых также было ниже нормальных значений.

У 8 пациенток с выявленной внутричерепной гипертензией концентрация пролактина составляла 23,59 ± 2,45 нг/мл, как следствие, угнетение выработки ЛГ и ФСГ носило менее выраженный характер (2,98 ± 0,76 нг/мл и 2,03 ± 1,06 нг/мл соответственно), и концентрация половых гормонов была снижена незначительно (E_2 – 68,31 ± 3,22 пмоль/л, прогестерон – 0,98 ± 0,60 нг/мл). Киста гипофиза была диагностирована у 1 женщины с пролактином на уровне 51,76 нг/мл и сниженным содержанием половых гормонов (ЛГ – 3,05 нг/мл, ФСГ – 2,23 нг/мл, E_2 – 73,90 пмоль/л, прогестерон – 1,05 нг/мл).

Важнейшим элементом успешной терапии бесплодия тиреоидного генеза явился индивидуальный подбор дозы препаратов тироксина. В значительном числе наблюдений исчезновение общеклинической картины гипотиреоза щитовидной железы и нормализация уровня тиреоидных гормо-

нов в крови ещё не свидетельствовали о достижении оптимальной дозы препаратов тироксина для нормализации менструального цикла и наступления зачатия. Прежде всего это относилось к больным с резистентностью к тиреоидину на фоне аутоимунного процесса в щитовидной железе [11]. У отдельных больных суточная доза тироксина достигала 0,4–0,6 г. Некоторые из них получали тироксин в общепринятых дозах (до 0,2 г/сут) без какого-либо эффекта со стороны репродуктивной системы. Учитывая, что тиреорелизинг-гормон (ТРГ) стимулирует продукцию пролактина, нельзя исключить прямого влияния больших доз тиреоидных гормонов на регуляцию гонадотропной функции гипофиза.

Большие отличия в индивидуальной чувствительности к тироксину и отсутствие у значительной части больных выраженных клинических и лабораторных признаков недостаточности щитовидной железы (больные со скрытым и лёгким гипотиреозом) обусловили необходимость соблюдения принципа постепенности подбора и принципа достижения максимально переносимой дозы тироксина. Начальная доза препарата равнялась 0,025–0,05 г в сутки с интервалом в 5–10–14 дней. Ведущее значение для контроля эффективности лечения и коррекции дозы препарата в условиях достигнутого эутиреоидного состояния у больных с гормональным бесплодием тиреоидного генеза имели гормональные критерии деятельности яичников.

Заместительная терапия *L*-тироксином у 86 больных с бесплодием первично-тиреоидного генеза способствовала восстановлению овуляторного цикла у 53 (61,6%) и наступлению спонтанной беременности у 3 (3,5%) женщин.

Беременность после процедур ВРТ наступила у 34 (39,5%) пациенток.

Результаты лечения продемонстрировали высокую эффективность изолированного применения *L*-тироксина в сочетании с методиками ВРТ, в том числе и у больных со стёртыми стадиями заболевания.

Из 58 больных со скрытым и лёгким гипотиреозом восстановление полноценного овуляторного цикла и наступление беременности наблюдалось у 23 (71,9%) и 11 (42,3%) женщин соответственно. Установлена чёткая обратная зависимость между частотой восстановления репродуктивной функции и тяжестью исходного поражения овуляторно-менструальной функции.

Эффективная терапия *L*-тироксина у больных с ановуляцией первично-тиреоидного генеза приводила к достоверным изменениям деятельности гонадотропной

функции гипофиза и соответственно яичников в зависимости от исходного типа нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе.

При гипогонадотропном типе, сочетавшемся с гиперпролактинемией, происходило повышение базального уровня ЛГ и ФСГ со снижением уровня пролактина в крови, а также повышение продукции эстрогенов и прогестерона.

У больных с гипергонадотропной аменореей терапия *L*-тироксина вызывала снижение уровня ЛГ и ФСГ в крови, соответствовавшее усилению гормональной функции яичников. Подобная динамика гормональных показателей свидетельствует о реализации лечебного эффекта *L*-тироксина на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в зависимости от исходного типа нарушения механизма регуляции репродуктивной функции.

Отсутствие эффекта лечения *L*-тироксинам наблюдалось у больных со стойкой аменореей и выраженными атрофическими изменениями в половом аппарате, сформировавшимися на фоне длительной гипофункции щитовидной железы. Неэффективность лечения не была связана с каким-либо определённым типом нарушения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе, не зависела от исходного уровня гонадотропинов в крови. На фоне максимально переносимых доз *L*-тироксина отмечена лишь тенденция к нормализации уровня гонадотропинов. Результаты исследования не позволяют исключить развитие необратимых структурных изменений в яичниках на фоне длительного гипотиреоидного состояния.

Положительный ответ на проведение стимуляции суперовуляции у 86 пациенток после проведённого лечения по поводу первичного гипотиреоза был получен у 50 ($92,6 \pm 3,6\%$) женщин с гипотиреозом без признаков гиперпролактинемии, из них у 3 ($5,6 \pm 3,1\%$) отмечался бедный ответ, у 16 ($29,6 \pm 6,2\%$) – умеренный ответ, а у 31 ($57,4 \pm 6,7\%$) – хороший ответ на стимуляцию суперовуляции (рис. 6), и у 30 ($93,8 \pm 4,3\%$) пациенток с гипотиреозом, сопровождающимся признаками гиперпролактинемии, из них у 3 ($9,4 \pm 5,2\%$) отмечался бедный ответ, у 8 ($25,0 \pm 7,7\%$) – умеренный ответ, а у 19 ($59,4 \pm 8,7\%$) – хороший ответ на стимуляцию суперовуляции.

После лечения по поводу вторичного гипотиреоза на стимуляцию суперовуляции ответили все 17 пациенток. Бедный ответ был отмечен у одной пациентки – 1 ($5,9 \pm 5,7\%$), умеренный – у 5 ($29,4 \pm 11,1\%$), хороший

у 11 ($64,7 \pm 11,6\%$) пациенток. Общий процент пациенток, ответивших на стимуляцию суперовуляции, составил $94,2 \pm 2,3\%$, что сопоставимо с показателями контрольной группы ($94,0 \pm 3,4\%$).

Дополнительное применение методов ВРТ в сочетании со стимуляцией овуляции (хорионический гонадотропин, кломифен, пурегон, декапептил) на фоне заместительной тиреоидной терапии у больных с бесплодием, обусловленным гипофункцией щитовидной железы, способствовало восстановлению овуляторного цикла и наступлению зачатия у 34 ($39,5 \pm 5,3\%$) больных, что по сравнению с контрольной группой, 16 ($32,0 \pm 6,6\%$) соответственно указывает на оправданную эффективность назначенного лечения. Следовательно, при недостаточной эффективности тиреоидной терапии у больных с бесплодием тиреоидного генеза можно рекомендовать использование методов ВРТ.

В основе эффективной терапии бесплодия обусловленного гиперпролактинемией, явился принцип постепенного индивидуального подбора препарата из группы стимуляторов дофаминовых рецепторов и его дозы. Для терапии использовались следующие препараты: бромокриптин, достинекс. Выбор препарата производился на основе данных об индивидуальной переносимости его каждой пациенткой, кратности приёма и дозировки.

В настоящее время применение стимуляторов дофаминовых рецепторов является оптимальным методом лечения гиперпролактинемии. Они используются во всех случаях идиопатического гиперпролактинемического гипогонадизма и в большинстве случаев пролактин-секретирующих опухолей гипофиза [13].

Препараты, способные снижать секрецию пролактина, можно разделить на 2 группы: производные алкалоидов спорыньи – эрголиновые и препараты, не относящиеся к производным алкалоидов спорыньи, – неэрголиновые. Первые включают в себя препараты короткого действия 2-бromo- α -эргокриптина и 2-бromo- α и β -эргокриптина и эрголиновое производное с длительным и селективным действием (каберголин).

Вторые – производное трициклических бензогуанолинов, синтезированное специально для снижения уровня ПРЛ (хвинаголид).

Бромокриптин – первый полусинтетический алкалоид спорыньи, нашедший широкое применение в клинике с 1972 г. Помимо снижения секреции пролактин угнетает его синтез, подавляя транскрипцию

соответствующего гена. Бромокриптин является препаратом первого ряда, с назначения которого начинается терапия гиперпролактинемических состояний, требующих медикаментозного лечения.

Бромокриптин после перорального приема хорошо всасывается. Уменьшение уровня ПРЛ начинается через 1–2 ч после приема препарата, достигает максимума, т.е. снижения концентрации пролактина более чем на 80% через 5–10 ч и сохраняется на близком к максимальному уровню в течение 8–12 ч.

Лечение бромокриптином начинают, как правило, с низких доз (0,625; 1,25 мг обычно перед сном с едой, чтобы предотвратить тошноту и ортостатическую гипотензию), увеличивая их на 0,625–1,25 мг каждые 3–4 дня, пока не будет достигнута общая доза в 2,5–7,5 мг в сутки (принимаемая дробно 2–3 раза в день во время еды). Доза подбирается индивидуально под контролем уровня пролактина и при необходимости увеличивается каждые две недели. Показано, что прием бромокриптина позволяет восстанавливать нормальный уровень пролактина и функцию гонад у больных с идиопатической формой болезни или с микропролактиномами в 80–85% случаев.

Постепенное увеличение дозы обычно позволяет предотвратить побочные явления. Уменьшение дозы бромокриптина, как правило, улучшает состояние пациентов. В среднем побочные эффекты могут наблюдаться у 23% больных в течение первых недель терапии.

Каберголин – производное эрголина с селективным (стимуляция D₂-рецепторов лактотрофов гипофиза), пролонгированным действием (обусловленным персистенцией препарата в гипофизе) [12]. Снижение уровня пролактина в плазме отмечается через 3 ч после приема и сохраняется в течение 7–28 дней у пациентов с гиперпролактинемией. Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме достигается через 0,5–4 ч, период полувыведения, оцениваемый по скорости выведения с мочой, составляет 79–115 ч у больных с гиперпролактинемией. Вследствие длительного периода полувыведения состояние стабильности достигается через 4 недели. Начальная доза – 0,5 мг (1 таблетка) в 2 приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) в 20 ч с приемом пищи в течение 4 нед. с последующим контролем уровня ПРЛ крови и при необходимости «титровкой» дозы – увеличением недельной дозы на 0,5 мг с интервалом в 4 недели и подбор оптимальной дозы (минимальной, на фоне которой нормализуется

уровень ПРЛ при хорошей переносимости) и дальнейшее поддерживание оптимальной терапевтической дозы. Обычно терапевтическая доза составляет 0,5–1 мг в неделю и может колебаться от 0,25 мг до 4,5 мг в неделю. При назначении дозы 1 мг в неделю и выше прием препарата следует принимать в 2 или больше приемов в неделю в зависимости от его переносимости. Перед назначением препаратов этой группы следует провести тест на наличие беременности. После восстановления регулярных менструальных циклов рекомендуется прекратить прием препарата за месяц до предполагаемого зачатия для предотвращения возможных воздействий препарата на плод. При возникновении беременности на фоне приема препарата необходимо прекратить его прием.

Пациенты, резистентные к бромокриптину, должен быть переведены на каберголин.

Вероятность восстановления репродуктивной функции и возникновения спонтанной беременности находились в прямой зависимости от тяжести клинических проявлений гиперпролактинемии, уровня пролактина и давности заболевания. Начальная доза препарата составляла от 1/8 до 1/4 таблетки в сутки с постепенным увеличением в течение 5–10 дней до 1 таблетки в сутки под контролем снижения пролактина в сыворотке крови.

Терапия агонистами дофамина у 28 больных с бесплодием гипофизарного генеза способствовала восстановлению овуляторного цикла у 10 (35,7 ± 9,1%) и наступлению спонтанной беременности у 1 (3,6 ± 3,6%) женщины.

Беременность после процедур ВРТ наступила у 11 (39,3 ± 9,2%) пациенток. Результаты лечения продемонстрировали высокую эффективность применения стимуляторов дофаминовых рецепторов в сочетании с методиками ВРТ. Установлена четкая обратная зависимость между частотой восстановления репродуктивной функции и тяжестью исходного поражения овуляторно-менструальной функции.

Эффективная терапия бромокриптином и его аналогами приводила к достоверным изменениям деятельности гонадотропной функции гипофиза и соответственно яичников в зависимости от исходного типа нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе.

Происходило повышение базального уровня ЛГ и ФСГ до нормальных показателей с коррекцией их соотношения, а также снижением уровня пролактина в крови и повышением до нормы продукции эстрогенов и прогестерона.

Положительный ответ на проведение стимуляции суперовуляции у 28 пациенток после проведенного лечения по поводу гиперпролактинемии был получен у 27 ($96,4 \pm 3,5\%$) женщин (в контрольной группе 48 ($96,0 \pm 2,8\%$)), из них у 2 ($7,1 \pm 4,9\%$) отмечался бедный ответ, у 8 ($28,6 \pm 8,5\%$) – умеренный ответ, а у 17 ($60,7 \pm 9,2\%$) – хороший ответ на стимуляцию суперовуляции, в контрольной группе 12 ($24,0 \pm 6,0\%$), 17 ($34,0 \pm 6,7\%$) и 19 ($38,0 \pm 6,9\%$) соответственно.

Дополнительное применение методов ВРТ в сочетании со стимуляцией овуляции (хорионический гонадотропин, кломифен, пурегон, декапептил) на фоне терапии агонистами дофамина у больных с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией, способствовало восстановлению овуляторного цикла и наступлению зачатия у 11 ($39,3 \pm 9,2\%$) больных, что по сравнению с контрольной группой, 16 ($32,0 \pm 6,6\%$) соответственно, указывает на оправданную эффективность назначенной терапии. Следовательно, при недостаточной эффективности терапии стимуляторами дофаминовых рецепторов у больных с бесплодием тиреоидного генеза можно рекомендовать использование методов ВРТ.

Выводы

1. Среди нарушений менструального цикла у женщин с гиперпролактинемией с сохраненным циклом преобладают недостаточность лютеиновой фазы. У 38% женщин диагностирована первичная и вторичная аменорея.

2. Фолликулярный резерв у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы снижен. В циклах контролируемой стимуляции овуляции кломифен цитратом (100 мг) – 1 доминантный фолликул, при использовании аналогов ФСГ – до 5 фолликулов.

3. Заместительная терапия препаратами L-тироксина и агонистами дофаминовых рецепторов у больных с гормональным бесплодием первично-тиреоидного и гипоталамо-гипофизарного генеза приводит к восстановлению полноценного менструального цикла у 65,2% и спонтанного наступления беременности у 45,5% женщин.

4. Прогностически благоприятными уровнями тиреоидных гормонов на этапе подготовки к ВРТ следует считать низко нормальные показатели ТТГ и высоко нормальные уровни свободного тироксина fT4.

5. Наибольший клинический эффект со стороны восстановления репродуктив-

ной функции наблюдается при применении максимально переносимых дозировок препаратов L-тироксина и стимуляторов дофаминовых рецепторов. Меньший эффект применения препаратов L-тироксина у больных со вторичными формами гипотиреоза, по-видимому, обусловлен сочетанным нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции функции яичников.

6. При наступлении беременности у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы необходимо проводить коррекцию функции щитовидной железы L-тироксинами в I триместре беременности при следующих показателях: ТТГ > 2,0 мМЕ/л.; fT4 ≤ 13,0 пмоль/л.; АТ-ТПО > 30 мЕд/л.

Список литературы

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. В.И. Кулакова. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 616 с.
2. Гинекология от пубертата до менопаузы: практическое руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазян. – М.: «МЕДпресс-информ», 2004. – 448 с.
3. Грачева И.А. Сравнительная характеристика клинических и морфологических особенностей гормонально-активных аденом гипофиза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2002. – 23 с.
4. Гузов И.И. Введение в медицину репродукции. Зачатие у человека. Стероидные гормоны и другие медиаторы имплантации // Иммунобиология беременности: Материалы форума «Репродукция человека – 2003».
5. Профилактика и лечение йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска: пособие для врачей / И.И. Дедов [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2004. – 34 с.
6. Дедов И.И. Феохромоцитома. – М.: Практическая медицина, 2005. – 215 с.
7. Ben-Jonathan N. Dopamine as a prolactin inhibitor / N. Ben-Jonathan, R. Hnasko // Endocrine Reviews. – 2001. – № 22 (6). – P. 724–763.
8. Delgrange E. Practical classification of prolactinomas for clinical use / E. Delgrange, J. E. Donckier // J. Clinical Endocrinology Metabolism. – 2001. – № 86 (4). – P. 1838.
9. Harroti N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the heterogeneity of its etiology / N. Harroti // J. Clinical Endocrinology Metabolism. – 1996. – № 81. – P. 586–690.
10. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity / K. Poppe et al. // J. Clinical Endocrinology Metabolism. – Aug., 2004. – № 89(8).
11. Poppe K. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinde // Nat Clin Pract Endocrinol Metab. – 2008, Jul. – № 4(7). – P. 394–405.
12. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation / R. S. Auriemma et al. // J. Clinical Endocrinology Metabolism. – 2013, Jan. – 98(1).
13. Timing, characteristics and determinants of infertility diagnostic work up before admission to eleven second-level assisted reproductive techniques (ART) centres in Italy / M. Costa et al. // Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013, Mar. – 167(1).

References

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Moscow, «GEOTAR-Media». 2005. pp. 216.
2. Gynecologia ot pubertata do menopauzy: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei. Moscow, «MEDpress-inform». 2004. pp. 448.
3. Gracheva I.A. Sravnitel'naya kharakteristika klinicheskikh i morfologicheskikh osobenostei gormonalno-aktivnykh adenom gipophys: aftoref. dis. kand. med. nauk. Chelyabinsk. 2002. pp. 23.
4. Gusov I.I. Vvedenie v medizinskuyu reproduktologiyu. Sachtie u cheloveka. Steroidnye gormony i drugie metody implantazii. Vvedenie v rezepctologiyu: Materialy foruma «Reproduktzia cheloveka-2003».
5. Dedov I.I. Profilaktika i lechenie iododefizitnykh sabolevaniy v gruppah povyshennogo riska: posobie dlya vrachei. Moscow. Prakticheskaya medizina 2004. pp. 34.
6. Dedov I.I. Feohromazitoma. Moscow. Prakticheskaya medizina. 2005. pp. 215.
7. Ben-Jonathan N. Dopamine as a prolactin inhibitor. N. Ben-Jonathan, R. Hnasko *Endocrine Reviews*. 2001. 22 (6). pp. 724–763.
8. Delgrange E. Practical classification of prolactinomas for clinical use / E. Delgrange, J. E. Donckier // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. 2001. 86 (4). pp. 1838.
9. Harroti N. The frequency of macroprolactinaemia in pregnant women and the heterogenesis of its etiology / N. Harroti // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. 1996. 81: 586–690.
10. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroidautoimmunity / K. Poppe et al. // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. 2004 Aug; 89(8):3808-12. Erratum in: *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. 2004 Oct; 89(10):5273.
11. Poppe K. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy / K. Poppe, B. Velkeniers, D. Glinde // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 Jul; 4(7):394-405. doi: 10.1038/ncpendmet0846. Epub 2008 May 27. Review.
12. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation / R.S. Auriemma et al. // *J. Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013 Jan; 98(1):372-9. doi: 10.1210/jc.2012-3039. Epub 2012 Nov 16.
13. Timing, characteristics and determinants of infertility diagnostic work up before admission to eleven second-level assisted reproductive techniques (ART) centres in Italy / M. Costa et al. // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Mar; 167(1):53-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.022. Epub 2012 Nov 23.

Рецензенты:

Гайдуков С.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург;

Михайлов А.В., д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный врач Роддома № 17, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 20.09.2013.